

CZU: 616.12-008.331.1-08:616.136.7-089.819.1

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.22>

## PREDICTORII EFICIENȚEI DENERVĂRII RENALE

COCIU Maria, cercetător științific

IMSP Institutul de Cardiologie, Clinica „Hipertensiuni arteriale”

*email: maricas201991@gmail.com*

### Rezumat

Hipertensiunea arterială rămâne principala cauză de boală cardiovasculară care poate fi prevenită și principala cauză de mortalitate generală la nivel global și european. În pofida progreselor farmacologice, ratele de control ale tensiunii arteriale rămân scăzute la nivel mondial și sunt departe de a fi satisfăcătoare în Europa. Desimpatizarea arterelor renale reprezintă o metoda inovațională concepută acum 10 ani care presupune întreruperea fibrelor simpatiche renale aferente și eferente prin aplicarea energiei cu radiofrecvență, astfel micșorând activitatea simpatică și reducând valorile tensionale. Prin urmare, denervarea renală extinde opțiunile terapeutice pentru a aborda primul obiectiv în tratamentul hipertensiunii arteriale - reducerea eficientă a valorilor tensionale, prin atingerea țintelor terapeutice.

**Cuvinte cheie:** hipertensiunea arterială, denervarea renală, sistemul nervos simpatic, predictor, eficiență.

### Summary. Predictors of antihypertensive efficiency of renal denervation. (Literature review).

Hypertension remains the leading cause of preventable cardiovascular disease and the main problem of overall mortality globally and also in Europe. Despite pharmacological advances, the control rates of blood pressure remain low worldwide and are far from being satisfactory in Europe. The renal sympathetic denervation is an innovative method, conceived 10 years ago, that involves the disruption of afferent and efferent renal sympathetic fibers by applying radiofrequency energy, thus reducing sympathetic activity and at the same time decreasing the blood pressure. Therefore, renal denervation expands the therapeutic options as being the first goal of hypertension treatment, which means the effective reduction of blood pressure values by achieving therapeutic targets.

**Key words:** hypertension, renal denervation, sympathetic nervous system, predictor, efficiency.

### Резюме. Показатели эффективности десимпатизации почечных артерий.

Артериальная гипертензия остается основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний которое может быть предупреждено являясь основной причиной смертности на мировом и европейском уровне. Несмотря на значительный прогресс в синтезировании новых антигипертензивных лекарственных препаратов, уровень контроля артериального давления остается очень низким на мировом уровне и далеко от удовлетворительного в Европе. Десимпатизация почечных артерий представляет собой инновационный метод, применяемый около 10 лет, который предполагает прерывание симпатических волокон почек, афферентных и эфферентных, с применением радиочастотных импульсов, тем самым уменьшая симпатическую активность и предопределяя снижение уровня артериального давления. Таким образом, почечная десимпатизация расширяет терапевтические возможности для решения первостепенной задачи в лечении гипертонии, то есть эффективное снижение артериального давления с целью достижения целевых уровней.

**Ключевые слова:** Артериальная гипертензия, денервация почечных артерий, симпатическая нервная система, показатель, эффективность.

### Introducere

În ciuda disponibilității tratamentelor farmacologice, hipertensiunea arterială (HTA) constituie cel mai răspândit și important factor de risc pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară la nivel global, afectând mai mult de un miliard de persoane și provocând 10 milioane de decese anual [10].

Pe lângă modificări ale stilului de viață și farmacoterapie, denervarea renală (DSAR) a devenit cea mai avansată și promițătoare metodă minim invazivă pentru tratamentul HTA.

Ghidul revizuit al Societății Europene de Cardiologie privind managementul și tratamentul HTA re-

comandă utilizarea tratamentului minim invaziv prin desimpatizarea arterelor renale în cazurile ineficienței în controlul valorilor tensionale a tratamentului farmacologic în HTA rezistentă [11].

Societatea Europeană de Hipertensiune (SEH), recent, a prezentat un document de poziție actualizat privind denervarea renală. Grupul de lucru confirmă că DSAR este considerată o procedură endovasculară sigură, fără efecte adverse semnificative atât pe termen scurt, cât și pe termen lung [1]. Articolul face parte din revista literaturii proiectului din cadrul Programului de Stat 2020-2023 cu cifrul 20.80009.8007.04.

### Efectele denervării renale asupra activității simpatice

Hiperactivitatea sistemului nervos simpatic (SNS) contribuie la dezvoltarea și progresia HTA. Rinichii joacă un rol esențial și bidirecțional în reglarea tensiunii arteriale (TA).

Activitatea crescută a fibrelor eferente a SNS scade perfuzia renală și rata de filtrare glomerulară (RFG), crește reabsorbția tubulară a natriului, rezultând retenția de sodiu și stimularea sistemului renină - angiotensină – aldosteron. Pe de altă parte, patologia renală, cum ar fi ischemia, modificările inflamatorii și fibrotice în parenchimul renal, duc la creșterea semnalizării senzoriale aferente de la rinichi la structurile de control central, care la rândul lor generează semnale eferente vizate diferitor organe periferice, ca și consecință creșterea rezistenței vasculare periferice, accentuarea hipertrofiei ventriculare stângi, progresia leziunilor cardiovasculare și renale (*fig. 1*) [3,4].

SOLO și-a propus drept scop evaluarea eficacității și siguranței DSAR cu unde ultrasonore efectuată la pacienți cu HTA fără tratament medicamentos. Similar cu programul studiilor SPYRAL, a fost inițiat și studiul clinic RADIANCE TRIO, care a inclus pacienți cu HTA rezistentă aflați la terapia combinată fixă din 3 remedii antihipertensive. În ambele studii s-au raportat reduceri semnificative a valorilor TA în lotul pacienților supuși DSAR [13].

La analiza profilurilor MAATA, DSAR s-a asociat cu reducerea TA pe parcursul a 24 de ore (*fig. 2*). De menționat că TA nocturnă, de asemenea, a fost redusă considerabil, această constatare merită un interes deosebit, deoarece descrierea profilului circadian nu este doar o evaluare descriptivă, ci este asociată cu o valoare prognostică semnificativă. În mai multe studii de amploare a fost dovedit că pattern-ul nocturn de tip non-dipper este asociat cu creșterea riscului pentru hipertrofie ventriculară stângă și infarct miocardic,

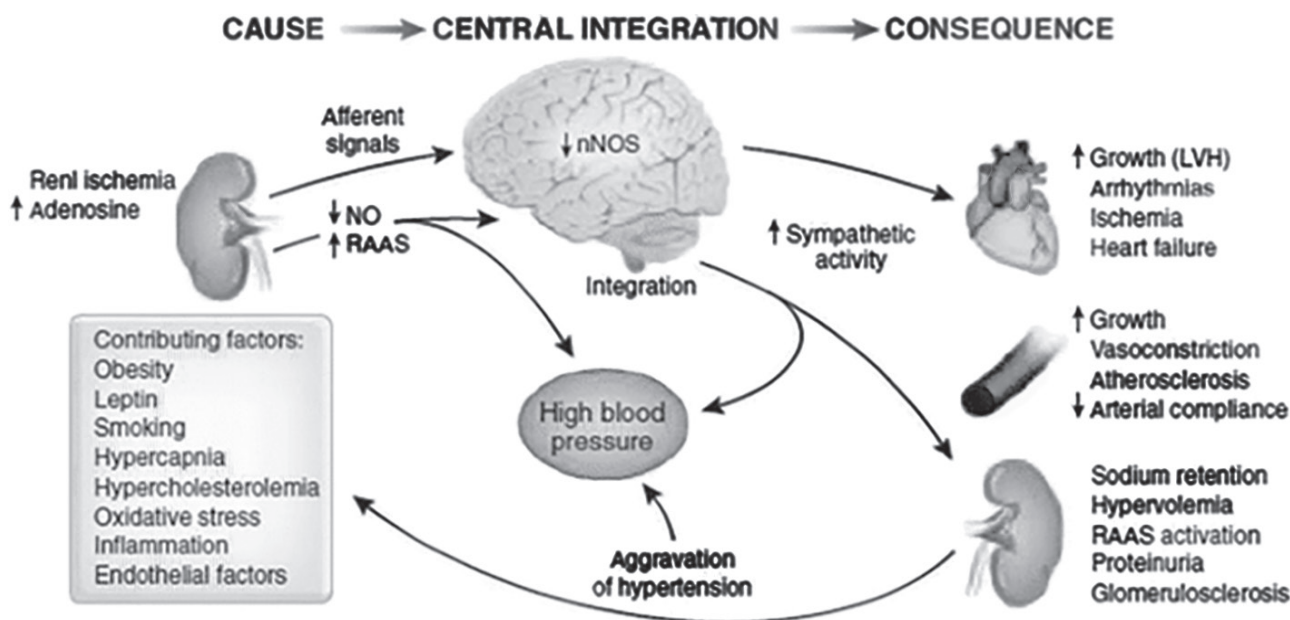


Figura 1. Diagrama schematică a mecanismelor centrale și periferice ale reglării simpatice a cordului, vaselor și rinichilor

### Eficacitatea denervării renale în reducerea valorilor tensionale

Diferite studii anterioare au demonstrat că denervarea renală percutană reduce eficient valorile TA. Două trialuri randomizate mari Spyral HTN ON-MED și OFF-MED publicate recent au demonstrat scăderea relevantă a TA sistolice ambulatoare (TAS)/24 de ore cu 7,4 mm Hg după șase luni în studiul ON-MED și 5,5 mm Hg după trei luni în studiul OFF-MED. Ambele studii au demonstrat eficacitatea procedurii de DSAR, cu toate acestea, amploarea răspunsului a fost imprevizibilă [12].

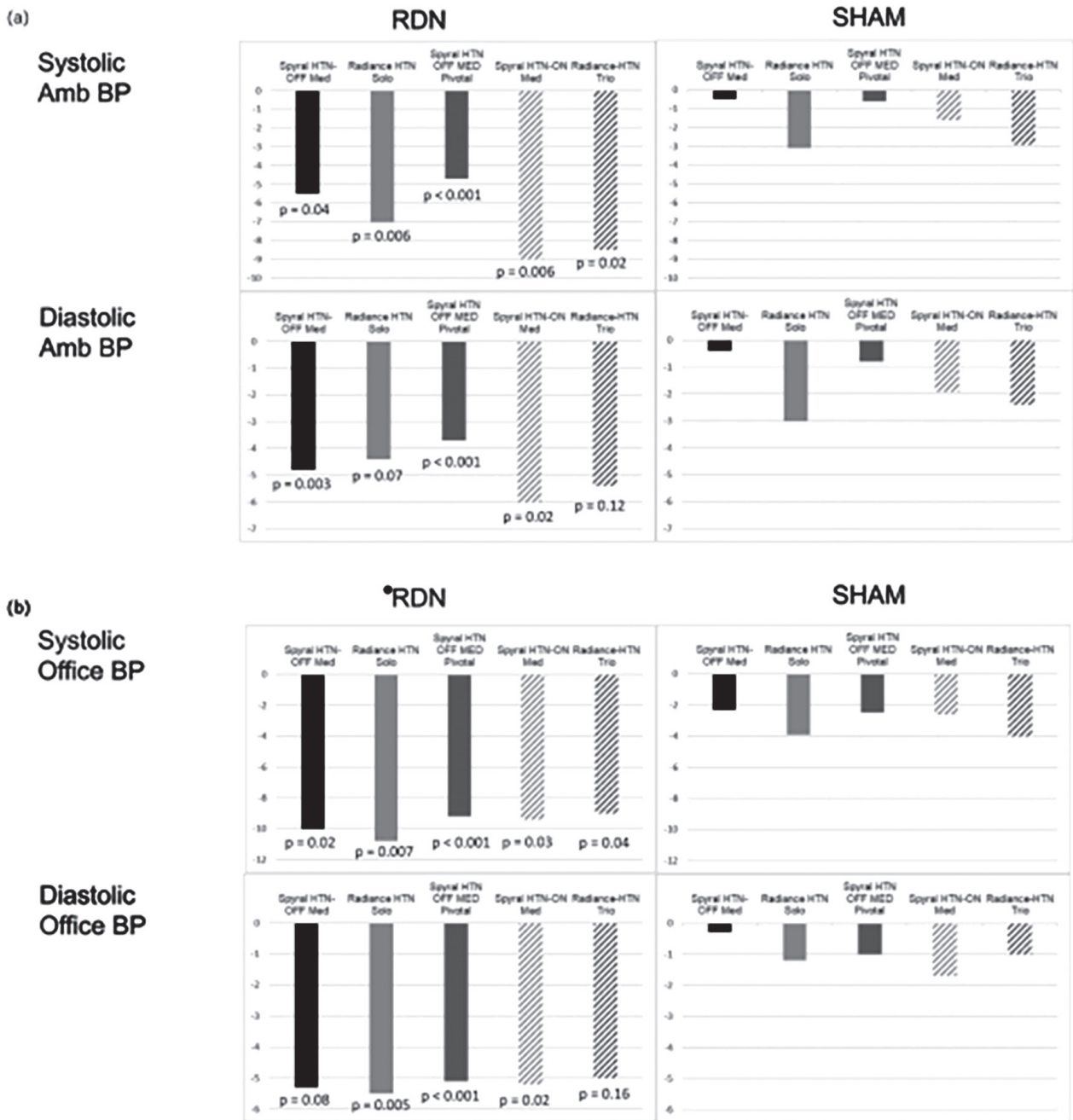
Studiul clinic internațional multicentric, simplu orb, randomizat cu procedura falsă RADIANCE

accident vascular cerebral, albuminurie și progresie către afectare renală în stadiul final [14].

Răspunsurile variate raportate, sugerează că caracteristicile specifice ale pacientului pot prezice răspunsul la DSAR. În lumina datelor actuale, identificarea predictorilor de răspuns la DSAR pare a fi crucială pentru a selecta pacienții în mod corespunzător. Răspunsul trebuie evaluat în funcție de modificarea valorilor medii a TAS/24 ore și TAD/24 ore.

### Direcțiile de abordare a predictorilor utilității DSAR

Literatura de specialitate înaintează câteva direcții de abordare a răspunsului la DSAR. Într-un studiu recent a fost demonstrată corelația adrenoreactivității



Legendă: BP- tensiunea arterială, RDN- denervarea arterelor renale, SHAM-lotul de procedură „falsă”

Figura 2. Modificările valorilor TAS și TAD de birou: (a) și a celor apreciate la MAATA 24 de ore (b) după denervarea renală, documentată în studii clinice randomizate de a doua generație [1]

ții (AR) membranelor eritrocitare (ME) și eficiența DSAR. Astfel, pacienților supuși DSAR li s-a efectuat MAATA și determinarea β-adrenoreactivității (β-AR) ME prin modificarea osmerezistenței eritrocitelor la etapa inițială, la 1 și 24 săptămâni după DSAR. Și s-a observat că pacienții care în prima săptămână au avut o scădere a β-AR ME ≥ 10 unități, TASm/24 ore și TADm/24 ore a fost redusă cu 8,3mmHg și respectiv 2,8 mmHg, iar la cei care β-AR ME a fost neschimbată sau a crescut în comparație cu valoarea inițială, s-a determinat că scăderea TASm/24 ore și TADm/24 a fost ne semnificativă [15].

La 24 de săptămâni s-a notat faptul că pacienții care au o scădere eficientă a TASm/24 ore și TADm/24 cu 25,6 mmHg și respectiv 14,3 mmHg, valoarea medie a β-AR a ME a scăzut semnificativ în comparație cu valoarea inițială, iar la cei pacienți care TASm/24 ore și TADm/24 au scăzut doar cu 7,0 mmHg și respectiv 3,0 mmHg, nu au fost raportate modificări semnificative β-AR ME.

Astfel, am putea conchide că declinul β-AR ME în prima săptămână după DSAR sugerează scăderea activității sistemului simpatoadrenal și poate fi utilizat ca indice de eficiență timpurie a DSAR. [15,7]

Toate rapoartele de specialitate, publicate anterior au identificat valoarea inițială a TA ca principalul determinant al răspunsului hipotensiv post-procedural. Studiile Symplicity HTN-1 și Symplicity HTN-3 au confirmat aceste constatări [15,18]. Acest fenomen are însă o natură nespecifică și se aplică în general tratamentului antihipertensiv și este cunoscută ca legea biologică a valorii inițiale (principiul Wilder) fiind observată și în contextul tratamentului hipolipemiant și hipoglicemiant. De remarcat este faptul că TAS inițială a prezis efectul de scădere atât a valorilor TAS, cât și a celor TAD [8].

Spre deosebire de aceasta, într-un studiu recent al Universității Charité din Berlin, s-a demonstrat că TAD de birou și TADm/24 ore este un predictor independent pentru scăderea TAS de birou, cât și TASm/24 ore. Din câte se știe, această constatare nu a fost încă raportată și astfel extinde dovezile disponibile. O posibilă explicație biologică ar putea fi aceea că TAD inițial majorată, ar reflecta lipsa leziunilor severe și ireversibile a peretelui vascular arterial. Arterioscleroza profundă duce la creșterea rigidității arteriale, la o viteză mai mare a undei pulsului (UP), la TAD mai scăzută și respectiv, la creșterea prevalenței HTA sistolice izolate. În acest caz, suprasolicitarea simpatică nu este probabil un mecanism dominant al HTA refractare și, prin urmare, este asociat cu răspunsul ineficient al DSAR [16].

Dovezi tot mai mari susțin ipoteza, că pacienții cu rigiditate arterială avansată și leziuni severe al peretelui arterial, așa cum este indicat prin creșterea UP, prezența calcificărilor aortice, a HTA sistolic izolate au prezentat un răspuns atenuat al TA după DSAR [12].

Studiul clinic internațional multicentric, simplu orb, randomizat cu procedura falsă - RADIANCE-HTN SOLO a detectat în grupul DSAR scăderea TAS m/24 ore față de valoarea inițială cu  $-16,5 \pm 12,9$  mm Hg, rezultatul fiind stabil și la 12 luni postprocedural. S-a constatat că predictorii unui răspuns mai mare la DSAR au fost legați în mare parte de activitatea crescută a SNS [5]. În acest mod, femeile cu obezitate abdominală au prezentat o reducere considerabilă a valorilor TA după DSAR (Tabelul 1). Obezitatea abdominală este o caracteristică cunoscută a sindromului metabolic, caracterizat printr-o activitate inițială mai mare a SNS [19]. Astfel, femeile obeze pot reprezenta un grup pentru care reducerea activității SNS poate fi deosebit de eficientă în reducerea valorilor tensionale [20].

Tabelul 1

#### Influența sexului și a obezității abdominale asupra modificării TAS la 2 luni post-procedural

Tipul de tratament	Sex	Obezitate abdominală	n	Modificarea TAS la 2 luni post-procedural
DSAR	feminin	Da	17	-12.301
DSAR	feminin	Nu	6	-3.064
DSAR	masculin	Da	18	-7.990
DSAR	masculin	Nu	22	-7.780
Procedura falsă	feminin	Da	17	3.402
Procedura falsă	feminin	Nu	5	-6.315
Procedura falsă	masculin	Da	21	-0.347
Procedura falsă	masculin	Nu	15	-1.846

Prezența hipertensiunii ortostatice la momentul de înrolare a pacienților a fost asociată cu o reducere mai mare a TAS și TAD la 2 luni după DSAR [5]. (Tabelul 2).

Tabelul 2

#### Influența hipertensiunii ortostatice asupra valorilor TA la 2 luni post-procedural

Parametri	Cu hipertensiune ortostatică (N=13)	Fără hipertensiune ortostatică (N=51)
TAS m/zi (mmHg)	$-14.00 \pm 6.26$	$-7.05 \pm 9.82$
TAD m/zi (mmHg)	$-8.92 \pm 5.10$	$-4.47 \pm 5.88$
TAS m/noapte (mmHg)	$-7.07 \pm 11.75$	$-4.24 \pm 12.32$
TAD m/noapte (mmHg)	$-5.28 \pm 8.18$	$-3.13 \pm 9.00$
TAS m/24 ore (mmHg)	$-10.98 \pm 7.68$	$-6.01 \pm 9.04$
TAD m/24 ore (mmHg)	$-7.28 \pm 5.55$	$-3.93 \pm 6.01$
FCC m/24 ore (b/min)	$0.55 \pm 4.52$	$1.24 \pm 4.68$
TAS de birou (mmHg)	$-12.62 \pm 13.77$	$-9.27 \pm 12.57$
TAD de birou (mmHg)	$-3.08 \pm 10.56$	$-5.63 \pm 7.92$
FCC de birou (b/min)	$-0.31 \pm 8.83$	$-0.82 \pm 10.19$

Fiziopatologia hipertensiunii ortostatice este puțin înțeleasă, dar este considerată o manifestare a disfuncției SNS și poate fi abordată ca un instrument valoros de screening pentru un răspuns favorabil la DSAR [5,20].

Atât datele clinice, cât și cele experimentale au documentat că DSAR scade substanțial activitatea simpatică a rinichilor, inclusiv reduce activitatea reninei plasmatică. Iar cel mai recent, în studiul clinic randomizat SPYRAL HTN-OFF MED, renina plasmatică a fost identificată ca un predictor al eficacității de scădere a TA post DR [7].

În cadrul noului consens al SEH au fost sugerați și alți predictorii ai răspunsului la DSAR și anume: numărul și clasa de medicamente administrate pre-procedural, frecvența contracțiilor cardiace la momentul inițial, obezitatea abdominală, activitatea aldosteronului și prezența apneei obstructive în somn, dar încă rămân neconfirmate și necesită studii suplimentare. În prezent, este în curs de investigare dacă markerii genetici pot fi folosiți în prezicerea eficienței DSAR [1].

### Implementarea DSAR în practica clinică

Înainte de utilizare a DR în practica clinică, ar trebui să existe o abordare structurată cu privire la selecția pacienților corespunzători care să garanteze cel mai bun rezultat.

Orientările viitoare vor trebui să ia în considerare rezultatele ultimelor studii unde se conturează dovezi clare că DSAR reduce eficient atât valorile TAS/TAD de birou, cât și valorile MAATA. Reducerea medie a TAS de birou este de aproximativ 10 mmHg, ceea ce corespunde estimativ printr-o reducere a evenimentelor cardiovasculare majore și, în special, accidentul vascular cerebral în proporție de 25–30% [9–10].

Pe lângă decizia specializată a medicilor, perspectiva și preferința pacienților sunt de asemenea determinanți importanți asupra controlului HTA. Având în vedere multitudinea de opțiuni terapeutice, experiențele pacienților privind farmacoterapia (eficacitatea acestora, efectele adverse) și preferința pentru terapia bazată pe dispozitive, cum este DSAR, trebuie să fie respectate într-un proces de decizie comună [1,8]. Într-o anchetă epidemiologică, aproximativ o treime dintre pacienții hipertensivi erau predispuși să prefere DSAR în loc de farmacoterapie pentru controlul valorilor tensionale, indiferent de gradul HTA și de numărul de preparate antihipertensive [11].

Astfel, se recomandă implementarea unui proces decizional comun standardizat pentru a selecta cea mai bună opțiune de tratament pentru controlul TA.

### Concluzii

1. Pe baza rezultatelor consecvente ale mai multor studii clinice, denervarea renală, pe lângă modificările stilului de viață și a farmacoterapiei reprezintă o opțiune terapeutică eficientă în tratamentul HTA.

2. Denervarea renală extinde opțiunile terapeutice pentru reducerea eficientă a HTA și atingerea valorilor țintă.

3. În baza datelor disponibile, denervarea renală este considerată o procedură endovasculară sigură, fără efecte adverse semnificative atât pe termen scurt, cât și pe cel lung.

4. Sunt depuse eforturi ample pentru a identifica predictorii clinici ai răspunsului TA și, respectiv, se-

lectarea pacienților hipertensivi care ar beneficia cel mai mult în urma DSAR.

5. În lumina datelor actuale, identificarea predictorilor de răspuns la DR pare a fi crucială și reprezintă teren fertil pentru noi studii.

### Bibliografie

1. Roland E. S., Mahfoud F. G. et al., *European Society of Hypertension position paper on renal denervation*. Journal of Hypertension., 2021; Volume 39 - Issue 9 - p 1733-174.

2. Osborn J.W., Tyshynsky R., Vulchanova L., *Function of renal nerves in kidney physiology and pathophysiology*. Annu Rev Physiol., 2021; 83:429–450.

3. Mahfoud F., Townsend R.R., Kandzari D.E., Kario K., Schmieder R.E., Tsioufis K., et al., *Changes in plasma renin activity after renal artery sympathetic denervation*. J Am Coll Cardiol., 2021; 77:2909–2919.

4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration., *Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis*. Lancet., 2021; 397:1625–1636.

5. Azizi M., Sanghvi K., Saxena M., Gosse P., Reilly J.P., Levy T., et al., *Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial*. Lancet., 2021; S0140-6736/21.

6. Kario K., Weber M.A., Böhm M., Townsend R.R., Mahfoud F., Schmieder R.E., et al., *Effect of renal denervation in attenuating the stress of morning surge in blood pressure: posthoc analysis from the SPYRAL HTN-on med trial*. Clin Res Cardiol., 2021; 110:725–731.

7. Böhm M., Kario K., Kandzari D.E., Mahfoud F., Weber M.A., Schmieder R.E., et al., *Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial*. Lancet., 2020; 395: 1444–1451.

8. Schmieder R.E., Kandzari D.E., Wang T.D., Lee Y.H., Lazarus G., Pathak A., *Differences in patient and physician perspectives on pharmaceutical therapy and renal denervation for the management of hypertension*. Journal of Hypertension., 2021; 39:162–168.

9. Mahfoud F., Mancia G., Schmieder R., Narkiewicz K., Ruilope L., Schlaich M., et al., *Renal denervation in high-risk patients with hypertension*. J. Am. Coll. Cardiol., 2020; 75:2879–2888.

10. Schmieder R.E., Mahfoud F., Azizi M., Pathak A., Dimitriadis K., Kroon A.A., et al., *European society of hypertension position paper on renal denervation*. J. Hypertens., 2018; 36:2042–2048.

11. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti R. E., Azizi M., Burnier M., et al., *ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension: The task force for the management of arterial*

*hypertension of the european society of cardiology and the european society of hypertension*. J. Hypertens., 2018; 36:1953–2041.

12. Kandzari D.E., Böhm M., Mahfoud F., Townsend R.R., Weber M.A., Pocock S., et al., *Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial*. Lancet., 2018; 391:2346–2355.

13. Gosse P., Cremer A., Pereira H., Bobrie G., Chatellier G., Chamontin B., et al., *Twenty-four-hour blood pressure monitoring to predict and assess impact of renal denervation: the denerhtn study (renal denervation for hypertension)*. Hypertension., 2017; 69:494–500.

14. Camelia A., Popescu L., Moldovan A., *Abordare din perspectivă cronobiologică a pacientului hipertensiv*. Romanian Journal of Internal Medicine., 2015; 49, I, 75-84.

15. Dharam J., Kumbhani M.D., *SYMPPLICITY I: One- and Three-Year Results Following Sympathetic Renal Denervation in Refractory Hypertension - SYMPPLICITY I*. Hypertension., 2013; 57(5):911-7.

16. Rebrova Yu., Ripp T. M. et al., *Possibility of evaluating the effectiveness of renal artery sympathetic denervation in resistant hypertension early after radiofrequency ablation*. Ter Arkh., 2019; 88(8):10-13.

17. Reshetnik A., Gohlisch C., et al., *Predictors for success in renal denervation-a single centre retrospective analysis*. Sci. Rep., 2018; 19-8(1):15505. doi: 10.1038/s41598-018-33783-3.

18. Dharam J., Kumbhani M.D., *Renal Denervation in Patients With Uncontrolled Hypertension - SYMPPLICITY HTN-3*. J. Am. Coll. Cardiol., 2016; 68:2016-25.

19. Grassi G., Biffi A., Seravalle G., Trevano F.Q., Dell’Oro R., Corrao G., et al., *Sympathetic neural overdrive in the obese and overweight state*. Hypertension., 2019; 74:349–58.

20. Joyner M.J., Barnes J.N., Hart E.C., Wallin B.G., Charkoudian N., *Neural control of the circulation: How sex and age differences interact in humans*. Compr Physiol., 2015; 5:193–215.